

⑬ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-115232

⑤ Int. Cl.³
A 61 B 5/00
5/02

識別記号
1 0 4

庁内整理番号
6530-4C
6530-4C

④ 公開 昭和57年(1982)7月17日

発明の数 1
審査請求 有

(全 25 頁)

④ 体内器官における代謝作用を測定するための装置

② 特 願 昭55-93777

② 出 願 昭55(1980)7月9日

② 発 明 者 フランス・フレデリック・エブ
ジス
アメリカ合衆国27705ノースカ

ロライナ州ダーハム・コウルウ
ツド・ドライブ1407

⑦ 出 願 人 デューク・ユニヴァーシティー
・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国27706ノースカ
ロライナ州ダーハム(番地なし)

⑦ 代 理 人 弁理士 山田恒光

明 細 書

1. 発明の名称

体内器官における代謝作用を測定するための装置

2. 特許請求の範囲

(1) 酸素依存活動度が、身体器官を透過する特定波長の光に対する前記器官の酸素依存吸収特性によつて測定可能の關係にある脳のような身体器官の局部代謝作用、すなわち酸素依存活動度を、体内原位置不侵入非外傷無害迅速かつ連続的に測定するための装置であつて、次の各項記載のものより構成される装置。

(a) 次の各項記載のものを備えた光源。

(i) 体外に位置して、700ないし1300 + 1メートルのスペクトル範囲の、身体および前記器官に対し有害なレベル以下の強度ではあるが、前記器官を含み、かつ横に数センチメートル離間して身体の隣接皮膚面傾斜上に位置する光の入口点と出口点間に数センチメートルに亘

り延びている光学透過-反射率路内に含まれる皮膚、骨および組織を透過後、および前記光路内に散乱し、かつ前記光路に沿つて前記器官から反射後、光センサーによつて充分に検出できる強度の各種波長の放射光を有し、前記放射光が、前記スペクトル範囲の少なくとも1つの測定波長と少なくとも1つの基準波長を含み、前記各測定波長は、前記器官が前記の波長に対し選択的吸収作用を示し、その吸収作用の程度が、前記器官の局部的代謝作用の特定状態、すなわち酸素依存活動度に依存するように選ばれている複数の近赤外光源。

(ii) 前記光源と作動的に連係して、前記スペクトル範囲内の少なくとも1つの測定波長と、少なくとも1つの基準波長の役目を果たす放射光を出して、身体と前記器官に損傷を与えるであろう強度以下の強度のレベルで、前記光路に沿つて前記器

育を透過させるための装置。

- (iii) 前記測定波長と基準波長を有する前記光源の出力放射光を受けて、前記身体上の選ばれた、かつ固定した光入口点へ送り、かつ指向させて、前記光路に沿い前記器官に透過させ、反射させ、かつ散乱させるための光透過装置。
- (b) 前記入口点に最も近い前記身体に固定して、前記入口点の、または前記入口点の数ミリメートルの範囲内の前記皮膚、骨、および組織から直接反射する放射光を受けて、送出するための第1検出装置。
- (c) 前記身体上の固定した光出口点で前記身体に固定し、かつ、前記固定光入口点から数センチメートル離間して、前記器官からの反射散乱した放射光を受けて送出するための第2検出装置。
- (d) 前記第1および第2検出装置の放射出力光を受けるよう連結して、測定サイクル中に生じた前記皮膚、骨および組織の血

液量の変化を補正して、前記器官による前記器官による前記測定波長および基準波長の吸収差を、前記局部代謝酵素依存活動度の状態の関数として示す電気出力信号を出すようになつている光センサーおよび回路装置。および

- (e) 前記電気出力信号を、前記活動度の略々連続的かつ迅速測定を可能にする信号に変換するための装置。
- (2) 光源と作動的に連係している装置が、前記光源を反復してくりかえし作動させるための装置を備えたことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (3) 光送出装置および第1検出装置が構造上結合して、入口点で人体に着脱自在に固着してあることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (4) 光センサーおよび回路装置が、入口点で皮

膚、骨および組織から反射した放射光を利用して、測定操作中に光源の出力のばらつきを補正するための装置を備えたことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。

- (5) 器官が、人体の頭内に脳を含み、光入口点と出口点が、頭上に離間した点(複数)を含み、更に、光センサーおよび回路装置が、入口点で反射して来た前記放射光を感知し、かつ主として頭の皮膚、骨および組織から出口点で受けた反射散乱光を、前記のより離れた出口点で、前記脳の灰白質および白質から受けた反射散乱光から識別し得るような方法で電氣的に調査分析し、分析をした結果信号が、前記灰白質内の酸素充足度を示すべく発現されるようになつている装置を備えたことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (6) 光源、および前記光源を連続的に操作するための装置が、コントラベステイック・ペア

(Contrabestic pair) を含む少くとも2つの基準波長を出し、光センサーおよび回路装置が、2つのコントラベステイック波長における吸収作用の変化の合計値を調査分析して血液量の変化を示す信号を出すようになつており、更に前記波長の吸収作用の変差を利用して、器官内の血液中の酸素の変化を示す信号を出すように構成したことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。

- (7) 活動度が、細胞の代謝作用の1つであつて、波長が代謝作用に関して作用することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (8) 活動度が、細胞の酸化代謝作用の1つであつて、波長が代謝作用に関して作用することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (9) 活動度が、酵素チトクローム a_2 、 a_3 の酸化還

元状態の活動度であつて、波長が酸化還元状態に切り作用することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。

- (10) 活動度が、器官におけるヘモグロビン酸化の活動度であつて、波長が前記ヘモグロビン酸化に関して作用することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (11) 活動度が、器官の血液量の局部変化の活動度であり、選ばれた基準波長に対応する基準信号を予め定められたレベルに保持するためのフィード電圧を確立し、かつ前記電圧を前記血液量の測定尺度として測定するための装置を備えたことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。
- (12) 測定した活動度が、器官における酵素チトクロム a , a_3 の酸化還元状態の活動度を示すものであることを特徴とする特許請求の範囲

第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。

- (13) 光源および前記光源を操作するための装置が、コントラベステイック・ベアを含む1対の基準波長を出すように構成したことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の体内器官における代謝作用を測定するための装置。

3 発明の詳細な説明

この発明は、器官の代謝作用を測定するための装置に関するものであつて、人体または動物体における皮膚および骨の血液量、器官血液量、脳髄、心臓、腎臓、その他の器官、肢節またはその他の部分におけるヘモグロビンの酸化状態および血液流量の変化と共に、細胞質チトクロムの定常的な酸化還元作用の変化を、不侵入生体内原位置測定を行うことにより細胞質酸化代謝作用を測定することを目的とした装置について説明および図解を行う。

代謝作用および更に詳しくは酸素利用の充足度および適切度が、いかなる生体器官の機能

を評価するにも基本的に重要なパラメータであることは一般に知られている。これは、組織機能に対するエネルギー貯蔵量の94%以上が、 O_2 の H_2O への還元を含む酸化反応により保証されることを考えれば自明になる。充分な酸素がない場合には、この反応過程は充分な作用をせず、従つて器官の機能に障害を伴う。広範な酸素欠乏の場合には、長期に亘り器官が生存能力を失い、その結果個体もしばしば同じ運命となる。

すべての器官は酸素不足によつて不利な影響を受けるが、おそらく脳の場合には、酸素要求に関するその鋭敏な感性和、その適正な機能および生存能力が酸化代謝作用に完全に依存しているので、問題は最も急を要する。例えば、12秒以上脳内に酸素がなければ機能障害を起し、また数分以上長く酸素がない場合には、回復不能な損害を与える。酸素利用の障害がより緩やかな場合には、特に脳皮質の高い中心部において、脳機能が次第に失われる。

酸素の充足度が人体生理学に致命的な役割を

果たすので、各種の器官、特に脳および心臓機能の評価に関しこのパラメータを測定するために、多年に亘つて集中的な努力が行われて来た。しかしながら、不侵入装置によりそつくりそのままの完全な脳髄、心臓または何れかの他の器官におけるパラメータを直接測定することは従来不可能であつた。先行技術はすべて第2次的性格のもの（例えば、低酸素症における脳波の記録上の変化）または間接および外傷性性格（例えば血液量測定）のものであつた。

現在、機能障害を示す脳波記録は、脳髄中のきびしい吸気内酸素欠乏状態の診断のために主として有益である。同様に、心電計記録が心筋内の酸素不足を確認するのに用いられる。しかしながら、このような方法は、状況が非常に進行した場合においてのみ診断に役立つのであつて、病理学上これらの徴候のきざしがある前は、器官も患者もなりゆきまかせの状態にある。

脳血液流の測定、および更に最近では心筋血液流の測定は、循環不全が組織に対する不十分

な酸素給配の主原因であるという仮定に基づいて断定されている。この仮定は多くの場合おそらく正しくはあるが、方法が間接的であり、動脈-静脈(A-V)分流の形成の可能性により混乱させられて、特に微局部の変化を伴う場合には、不適当な微局部血液流量を識別することが不可能であるという事実が残る。

局部血液流量の測定は現在患者の局部放射能の検査の際問題の器官に供給している血液の中に混合させた放射性材料の手段によつて行われている。投与は、ガスの放射性同位体の吸入によるか、またはそのようなガスを含む溶液の動脈または静脈注射によつて行われる。このガスは、血液および組織内で容易に分解するように十分に溶解性でなければならず、またその同位体は、十分に強い放射線を有して、外部から測定できるように上部組織に浸透しなければならない。一般にこの目的のためには ^{133}Xe が採用される。

最も普通に用いられる方法は、脳組織に或る

程度の浸透が達成されるまでは、溶液を含む ^{133}Xe の丸薬を動脈内に与えたのちか、または ^{133}Xe を含むガス混合物を呼吸させたのちの洗い落とし(Wash-out)技術である。肺に流入する血液が、 ^{133}Xe を血液から急速に排除し、動脈レベルは急激に低下して、組織の ^{133}Xe のレベルは、 ^{133}Xe なしの動脈血流との平衡化によつて洗い落とされる。このプロセスのもたらす評価は、主に観察した区分を通過する血液流量によつて決定される。普通には、異つた時間コースを有する数区分を観察するが、第1区分は血液自体であり、他の区分は、異つた循環パラメータを有する種々の小部分の組織である。完了するのに数十分もかかるこれらの洗い落とし曲線から、次いで組織(単数または複数の)内の血液流量を計算する。循環不足があるかどうかについて推論を行い、組織に対する酸素給配不足があるかどうかに関し、この推論を更に推進させる。得られた材料の間接的性格は別として、患者を放射能にさら

す必要があるという点で重大な欠陥がある。

更にもう1つの処置においては、動脈-静脈(A-V)差別技術を用いて、そつくりそのままの器官の両側の吸収力を評価するよう努力する。この方法は、組織に供給している動脈血液内と、そこから帰還する静脈血液内の酸素濃度の差異の測定に頼っている。

例えば、脳研究に用いる場合には、頸部の頸静脈管にさし込んだ皮下注射針により、末梢動脈から動脈血液のサンプルを抽出し、かつ頸部から帰還する血液から静脈血液のサンプルを得る。また、酸素吸収量を計算するために血液の全体流量を測定しなければならない。測定が脳以外の頸部の構造からの酸素吸収で汚染されるという事実は別として、この方法は、外傷治療のもので、頸静脈管を突き刺す必要があるもので成る程度の危険を招く。そればかりではなく、心筋からの純粋の静脈血液は、あり来りの方法では得られないので、心筋酸素吸収力についての測定が妨げられる。

酸素計測定法技術は、一般に動脈血液の酸素保有量を測定するために広く採用されて来た。しかしながら、このような技術は、本来器官または細胞質代謝作用、かつ更にくわしくは酸化代謝作用に関する情報提供を指向しているものではない。酸素計の構造および酸素計測定法に採用されている技術は、当業者間には広く知られていると信じられているが、それらについての論及は、オランダ国のKoninklijke Van Gorcum & Comp. N. V., Arsenが1958年に出版したW. G. Zijlstra, M. D. 著 "A MANUAL OF REFLECTION OXIMETRY" なる著書に見出される。この文献の有益な背景は次の論文に見えてくる。(1) Review of Scientific Instruments, 1942年、第13巻、434-444頁；(2) L. A. Coddie および L. E. Baker 共著、"Principles of Applied Biomedical Instrumentation," 85-91頁、1968年；(3) Journal of Applied Physiology, 17: 552-559頁、1962年；(4) Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 54: 387-401頁、1949年；

(5) *Annals of Surgery*, 130:755-773頁、1949年。米国特許 3,463,142; 3,647,299; 3,825,342; 3,998,550 として 4,086,915 が更に酸素計技術を図解説明している。

組織の反応を起させるほど強烈でない無障害低出力レベルの可視または近可視レーザ光線による組織の透視法が米国特許 3,769,963 で論議されている。また、その特許は、実施例を示す第1図で、骨と組織とを含む比較的長い光路であるように見えるものについての透視法のための試みとして、前記のような無障害の光源の使用について図解説明している。米国特許 3,764,008 および 4,077,599 もまた、有益な背景情報を提供している。診断上の処置として強烈な非干渉性光源を用いた透視法が、ニューヨーク州、ニューヨークの *Gordon and Breach, Science Publishers, Inc.* 1971 年出版の、*Leon Goldman, M. D.* および *R. James Rockwell, Jr.* 共著になる著書 "LASERS IN MEDICINE" の第 373 頁に説明してある。この本の "Laser Biology" という表

いるように、光電増倍管電圧供給装置へのフィードバックの型を教示している。このようなフィードバックについて言及したのは、この発明の回路構成が、この発明がもたらすような生体内での原位置での酸化代謝作用に関する情報を一般にもたらさない前記先行技術に記載されている反射率透視法に比較して、器官の酸化代謝作用測定時の血液量の変化を補正し且つ測定するための生体内原位置不侵入システムに独特の形のフィード・バックを利用しているからである。

アイソベステイック・ポイント (*isobestic point*)、すなわち、酸化血液と脱酸血液の吸収が相等しい点に関する基準信号を採用すると、他の波長での測定信号の吸収特性を知ることができるという事実を示すための技術として、米国特許 3,804,535 についても注目しなければならぬ。しかしながら、この技術はこれまで、細胞質および器官酸化代謝作用を測定するよう設計された生体内原位置不侵入システム内の血

特開昭57-115232(6)

題の章もまた有益な背景を提供している。診断技術としてのレーザ透視法はまた、*Springer-Verlag New York Inc.* の 1967 年出版の *Leon Goldman, M. D.* の著書 "BIOMEDICAL ASPECTS OF THE LASER" の第 130 頁で論議されている。これらの参考書から見られることは、骨と組織と皮膚を含む比較的長い光路上の光の通路が得られるということである。しかしながら、これらの参考書の内、この発明の目的または成果、すなわち、比較的強烈でない比較的低出力レベルの近赤外領域内の非干渉性光線を、不侵入手段、および生体内の原位置で、外傷を起さぬように体内器官の代謝作用を連続的に測定する方法として用いることを指向しているものは一つもない。

周期的にくり返す基準となる光と測定用の光のパルスを設定するための、また生体外で検知した両者の光の差異または強度を測定するための回路構成が米国特許 3,799,672 および 3,804,535 に説明してある。
米国特許
また、3,804,535 は、米国特許 3,923,403 が行つて

液量の変化を補正するための手段として採用されなかつた。

認識さるべき先行技術のもう一つの態様は、2つの状態、すなわち被検者を通過して送られてきた光と被検者を通過することなく直接送られてきた光とを比較して回路パラメータを決定することにより、光学密度を決定するといういわゆるベール・ランバートの法則 (*Beer-Lambert Law*) の適用である。種々の文献源がこの法則の適用方法について論議しているが、その1つの文献源が上記の米国特許 3,923,403 である。

生理学上の測定のために種々の測定波長と基準波長との組合せが先行技術においていかに応用されて来たかを認識することは、この発明の認識にとつてもまた有益であると思われる。このことについては、各種の単一および多重波長の組合せの背景例に対し米国特許 3,704,706; 3,709,672; 3,804,535; 3,807,390; 3,811,777; 3,831,050 および 3,910,701 を参照で

きるが、その内のいくつかは、この発明によつて関係のある赤外線に近い領域内にある。しかし、前記のすべての先行技術について注目すべきことは、それらの中で開示されている方法または回路構成装置は何れも、代謝作用、更にくわしくはこの発明におけるように内部器官の細胞酸化代謝作用を生体内の原位置で測定するための装置を提供しているものはない。

このように、循環呼吸作用機能、動脈血液酸化および血液サンプルそれ自体が光度測定技術によつて測定されて来たが、現存の方法および装置は、脳および心臓などのような重要な器官についての酸素の充足度および代謝作用全般を評価するためには適していないことが明らかとなつた。更に、このような先行方法および装置は、正確な情報を提供しないばかりでなく、しばしば外傷性である。従つて、この生命維持パラメータ、すなわち細胞酸化代謝作用が生体の原位置で測定でき、また連続的に正確かつ不侵入非外傷性方法で測定できる方法および装置が

必要であることは明白である。検査されている器官の血液量と血液流量を検査することのできる必要性も同様に重要である。

細胞酵素チトクロム a , a_3 (チトクロム C オキシダーゼとしても知られている) が、酸化代謝作用においてかぎの役目を有していることが知られている。すなわち、酵素は直接酸素と影響し合つて、 O_2 の H_2O への還元の際エネルギーの解放を媒介することが立証された。これは、 O_2 へ 4 つのエレクトロンを触媒助成し、次いで 4 つの H^+ イオンと化合させることによつて達成される。 O_2 の供給が不適切な状態においては、エレクトロンが蓄積して酵素质母集団は一層還元された定常状態へ移る。従つて、この生体内原位置での酸素利用酵素の酸化還元状態を連続的に測定して検査する能力は、問題の組織または器官における酸素充足のパラメータについて決定的な情報を供給するであろう。この発明によれば前記のことができるとともに、血液量と血液流量とを不侵入かつ非外傷性方法で測定するこ

とができる。

これは、光学技術によつて達成されるものであり、その適用は、肉体およびその諸器官が、スペクトルの近赤外部領域内の低レベルの非危険性光エネルギーに対し比較的透過性であることを観察することにより可能とされて来た。特に重要なことは、約 700-1300 nm からの基準波長および測定波長における比較的 low レベル非激烈な放射ビームが、人間または動物体内の任意に選ばれた部分内の比較的長い光学透視光路または反射光路、即ちかなりの量の骨と共に柔い組織および皮膚を含む光路を透過し、伝播されかつ末端で測定可能なことが発見されたことである。好都合にも、チトクロム a , a_3 は、前記のスペクトル領域内で放射線吸収特性を有しているが、その特性はその酸化状態によつて変化する。従つて、この発明は、これまでの技術で知られていなかった分光測光方法および装置によつて、この酸素利用酵素の酸化還元状態を測定することが可能であることを認識する。

この発明による分光光度測定は、生体内で、原位置のテスト器官に、少なくとも 2 つの異つた定期的にくり返される波長をもつた近赤外放射線を送出し、器官を通し或いは器官から反射して伝播された後に出る放射線の強度を、前述のベール・ランバートの法則を利用して生物学的反応の評価のために検波して測定する。選ばれた波長の 1 つは、酸化チトクロム a , a_3 が高度に吸収性である範囲内にある。チトクロム吸収帯のピーク以外の、しかし好ましくは測定波長に比較的近接した 1 つまたは 2 つの付加的波長を順次送出して、1 つまたは多数の基準信号を設定する。測定信号と基準信号との間の単純な引き算または比率計算は適当な回路構成により達成し、チトクロム a , a_3 による吸収に寄与しない透過放射線の強度内の非特定変化は排除する。

反射率技術に基く 1 実施例においては、光源と光検知器とを頭の同じ側に離間させて配置し、光源位置に反射して来た光を検知して、皮膚の

血液量変化のための補正として用いる。脳の灰白質により分散させられた光と、脳の白質から反射した光を区別して、脳の灰白質内の酸素充足度を示すものとして知られている信号を設ける準備もまた行う。この方法はまた信号を発する領域の位置測定にも役立つ。

選ばれた器官の細胞内のチトクロム a , a_3 の酸化還元状態を測定して細胞の酸化代謝作用を連続的に測定するための能力は主要関心事ではあるが、器官の機能に関する回路構成パラメータについての補助的データもまた、この発明の透視法と、反射率技術によつて得ることができる。例えば、与えられた器官に供給された血液の酸化状態は、前記のスペクトルの近赤外部領域内では、やや異つた波長、例えば $740-780$ nm のヘモグロビン帯によつて検査することができる。同様に、その器官の総血液量についてのデータは、ヘモグロビン (Hb) オキシヘモグロビン (HbO_2) のアイソベステック・ポイントを検査することによつて得られる。この周知の分光

師をがら反対符号の ΔOD が、 788 および 870 nm のところに生ずる。2つの波長において等強度をがら反対符号のこの信号の組合せをコントラベステック・ペア ("contrabestic pair") と呼ぶ。測定すべきピークの強さと変化の状態が波長に依存してばらついている場合は、ピークをはさむ二つの基準波長を用いているのが特に有益である。波長の光学密度変化の正味合計がゼロになるように選ばれた一連の波長は、干渉作用の抹消を実施するもう1つの方法である。対照区別においては、 Hb の HbO_2 へのシフトまたはその逆のスペクトル効果が支配している場合に生ずる誤差を補正するために「イクイベステック」ペア ("equibestic pairs") が用いられる。この場合は、干渉作用が進んでいるさいに、測定波長に生ずる OD 効果のように、同じ方向に等しい OD 効果を有する基準波長を選ぶ。

その上、この発明の透視法技術または反射率技術により、たとえ非連続にても、染料、例え

特開昭57-115232(7)

測光器の条件は、2つの形の同じ分子または分子の混合物が同じ吸収強度を有する波長に関連する。このようにして、酸化および脱酸ヘモグロビンに対しては、上記のポイントが 810 と 820 nm の間でいろいろに起ることがわかる。上記の波長のばらつきは、この範囲の Hb および HbO_2 の非常に低い光学密度と、この波長範囲で最も普通に利用し得る分光測光器の相対的な無感覚性から起る問題から由来する。実際問題として、 815 ± 5 nm の全範囲の波長は、どんな波長でも、測定が小誤差に対し感度が少ない場合の状況下においては、結果への危険なく使用できる。更により広い範囲の波長がこの目的のために役立ち得る。これは小さな血液量の変化でさえも、 $Hb \rightleftharpoons HbO_2$ シフトにより、あり得る干渉に勝るだろうからである。もう一つの対策としては、反対の光学密度 (OD) を有する二つの波長を組合せるといふ従来あまり実施されなかつた技術を組合せ可能な干渉作用に対応させることである。このようにして、 $Hb \rightleftharpoons HbO_2$ に対し、等

ば近赤外部スペクトル領域内で吸収特性を有する「カーディオグリーン」(Cardiogreen) の少量を迅速に供給するか、または二者択一的に、テスト患者に、高低濃度の酸素を含むガス混合物を交互に1呼吸ずつ取らせるか、または小量無害の CO の混和物との混合物を呼吸させることにより、血液流量を測定することができる。染料の吸収帯のスペクトル領域内において、器官の光学密度を差動的に測定するため2つの波長を選ぶことにより、全血液量の脳循環および希釈物内での染料の到着並びにそれに次ぐ出発を示す光学信号、いわゆる走行時間が測定できる。後者は、ツァーラ (Zierler) によつて立証された血液流量を直接示している (著書 "PRINCIPLES OF APPLIED BIOMEDICAL INSTRUMENTATION" を参照のこと)。同様に、ヘモグロビン化合物 (HbO_2 , $HbCO$ またはその他) の光学密度差は、吸い込んだ空気が突然かつ簡単に变化した場合に光学信号を出すために使用することができる。

本発明は、添付図面について述べる以下の詳

細な説明を参照することにより一層よく理解できる。

本発明の特徴は、約700-1300nmの範囲で、比較的低い無危険の密度の波長を有する近赤外部領域内の光エネルギーを、生体器官を取り巻いている軟組織と骨の両者、しかも比較的長い光学光路に浸透させることができ、前記光学路の末端で検知された光を、酸化代謝作用に関連させ得るという所見にある。この波長範囲はまた重大であることが証明された、というのは、700ないし1300nmの波長範囲においては、酸化ヘモグロビン(HbO_2)が極めて低い吸収特性を有し、一方脱酸ヘモグロビン(Hb)は、815nmより波長が小さくなるのに従って緩やかに上昇し、約760nmのところの小ピークを有する吸収作用を示すからである。これらの光学特性のために、 Hb - HbO_2 の定常状態(すなわち、静脈-動脈平衡)が測定できる。

これに加え、かつ非常に重要なことに、この発明は、生体組織におけるチトクロム a 、 a_3 も

また700ないし1300nmの波長範囲に酸素依存の吸収帯を示すということを認識する。酸化反応におけるこのキー酵素が充分な酸素の存在内にある場合には、弱吸収帯が780ないし870nmの領域内にあり、最大波長は約820ないし840nmとなつている。酸素がなくなると酵素が完全に還元し、同時に吸収帯が消滅する。

チトクロム a 、 a_3 は粒体呼吸系の末端部材であつて、細胞内の酸化代謝作用の主要経路の最終段階において、分子酸素への4つのエレクトロンの供給体として機能する。この反応において、エレクトロンは、酵素の4つの金属性酸化還元要素、すなわち、 a および a_3 -ヘム(Hemes)の2つの鉄原子と、2つの銅原子から酸素へと連鎖移動する。その後または同時に4つの水素イオンと化合して、 H_2O の化成へと通じる。代謝基質内と、 H_2O 内の水素間の自由エネルギーの差異が、アデノシン・2リン酸塩(ADP)のアデノシン・3リン酸塩(ATP)への酸化リン酸化を通して、高エネルギーリン酸塩の形で部分

的に保存される。後者の化合物は、細胞内の主要自由エネルギー担体として役立ち、正常な生理機能と細胞残存のために要求されるエネルギー吸収反応の大部分の自由エネルギーの要求に応ずる。細胞ATP生成物の90%以上が酸化リン酸化によるものであり、かつ酸素利用が、チトクロム a 、 a_3 から酸素へのエレクトロンの移動量にかかつているので、この酵素は細胞酸化代謝作用およびエネルギー論で重要な割合を果している。充分な O_2 がない場合には、エレクトロンがチトクロム a 、 a_3 内に蓄積して一層還元された定常状態を作る。このようにして、この発明は、この酵素の酸化還元状態についての直接測定が、生体組織および器官内の酸素効力とその利用の適切度についての決定的データをもたらし得ることを認識する。

チトクロム a 、 a_3 の酸化還元状態の連続的不侵入生体内原位測定を行うさいに、適切な波長の、比較的低下出力レベルでの、かつ対応する比較的低濃度の近赤外部放射線が或る位置から

放射されて、検査中の器官に透過させられるか、または前記器官から反射し、もう1つの位置に現われる透過または反射散乱光線を光電増倍管に導いて検波および測定を行う。

この測定は二重または三重波長方式で行い、波長の1つは測定信号とし、また他の波長は基準信号とする。測定波長は、好ましくは生体内で観察されるチトクロム a 、 a_3 の吸収ピークの中心にあたる約840nmであるが、しかし選択はそのように限定されてはいない、というのは、吸収帯における他の波長も利用できるからである。

測定信号と基準信号との間の差異を計算することにより、チトクロムの吸収に役立たない透過または反射特性内の非特定変化は實際上消去する。適正な電子回路を用いて別々の信号を増幅かつ検波し、それらをD-C電流に変換して差動記録のために控除する。

二重方式の一変形では、815nm \pm 5nmで Hb - HbO_2 のアイソベステイック・ポイント

(isobestic point)を基準波長として用い、発生した信号についてのフィードバック制御装置で血液量の変化を補正する。すなわち、光電増倍管に供給する高圧源に接続した負フィードバック回路を用いて、測定中の組織内の血液量の変化によつて生じた基準信号レベル内の変化に対し、基準信号を補正する。次いで、測定波長が透過されるさいの合間に電圧調整を維持する。光電増倍管に供給される電圧の変化は、その大きさが光路上の血液量の変化に正比例するから、事実上これらの変化がこの重要な循環パラメータを測定し、かつ記録される。

三重波長方式においては、3つの波長が放射される。すなわち、測定波長および2つの基準波長である。望ましくは、基準波長は測定波長を超越して比較的それに近接している。1つの基準波長を測定波長より100nm以下であるよう、そして他の波長を測定波長より約100nm 高くなるよう選ぶのが適当な選択であろう。血液量の変化による干渉が現われた場合、2つの基準

波長についてはコントラベステイック・ペア (contrabestic pair) に救いを求める。HbとHbO₂の変化が血液量の変化を上まわる場合には、イクイベステイック・ペア (equibestic pair)を採用する。

上記のとおり、ヘモグロビンもまたスペクトロの近赤外部領域で酸素依存吸収特性を有しており、これによりHb-HbO₂の定常状態の連続的な測定ができる。事実上、脱酸ヘモグロビン (Hb)は、815nm以下約760nm付近の小ピークまで漸減する波長で緩慢に上昇する比較的弱い吸収作用を示すという利点がある。このようにして、Hb-HbO₂の定常状態についての測定は、815nm波長 (Hb-HbO₂アイソベステイック・ポイント)が基準信号の役割をしている約760nmおよび815nmの波長での差動測定によつて行うことができる。

上記の論議から、この発明の方法による透視法または反射率技術を用いて、器官の代謝作用に関し非常に重要な意味をもつ3つのパラメー

ータを、特に循環適切度および酸素充足度についての情報が要求される状況下において、生体内原位無侵入非外傷性かつ連続的な測定を行うことができることは明らかである。これらのパラメータは次の3項目を含んでいる：

1. チトクロム a , a_3 の正常機能、および生体組織内で消費する酸素の90%以上を媒介する細胞酵素に対する酸素効力の適切度。
2. 問題の組織内の総血液量、および
3. 酸化動脈血液 (HbO₂) および脱酸静脈血液 (Hb) の相対的支配についての定常状態状況。

なお、この発明の透視法または反射率技術により、前述のように、かつ前記パラメータに関し記述したように、血液流量の測定ができ、列挙した3つのパラメータの測定が夫々独立した測定法を構成する一方、この発明が複数のパラメータの測定を企図していることに注目すべきである。

好ましい1実施例においては、3つのパラメータはすべて、三重波長技術により単一シス

テムで連続的に測定されるが、前記技術では、1つの基準波長と2つの測定波長とが被検中の組織に対し30ヘルツ以上 (>30Hz) の速さで交互に現われ、最も迅速な代謝作用反応の測定に対し充分な時間的解決を与えている。測定信号から減じた基準信号に備えるために815nm ± 5nmの波長のHb-HbO₂のアイソベステイック・ポイントを用いる。測定波長の1つは、約840nmで酸化チトクロム a , a_3 のピークを測定するが、一方他の波長は、約760nmで脱酸ヘモグロビン吸収ピークを測定して、Hb-HbO₂の定常状態についての信号を現わす。測定波長の選択は、760および840nmに限定されない、なぜならば、チトクロム a , a_3 およびヘモグロビン吸収帯内の他の波長も同様に適用できるからである。しかしながら、約760および840nmの波長が一般に好ましい。基準信号についてのフィードバック制御装置が血液量の変化を補正し、かつテスト組織内の血液量を測定するために用いられる。すなわち、前に説明したように、フイ

ドバック・ループにおける電圧の変化を、血液量の変化の尺度として記録する。

もう1つの例では、酸化チトクロム a_2 , a_3 の吸収帯の測定のために約 840 nm の1波長を用いるが、ヘモグロビン・スペクトル内でコントラベステイック・ポイントを構成する2つの波長から得た信号を合計し、単一の $Hb-HbO_2$ のアイソベステイック波長に対するのと同じ方法で、検査中の器官内の血液量の変化を補正し、かつ測定する。第4C図に示すように、2つのコントラベステイック波長における吸収変化間の数学的差異は、器官への O_2 供給の変化か、またはその代謝作用の変化または不調によりもたらされた器官内の $Hb-HbO_2$ の定常状態におけるシフトを示している。このようにして、測定波長を跨越しているコントラベステイック・ペアの波長を用いると、血液量と光の散乱変化が生じたさいに、チトクロム a_2 , a_3 信号がよりよく補正できるばかりではなく、同時にテスト器官内の血液のヘモグロビン酸化のシフトについて情報

が得られる。

次の実験は、生理上の役目を果しているテスト患者のそつくりそのままの器官の酸化および循環パラメータの連続的測定を達成するため本書に説明した生体内原位置不侵入非外傷性方法の可能性を示すためになかつく透視法技術を用いて行つた。後述するとおり反射率技術を用いても同様に達成が可能である。

実験 I

脳は正常に機能するために最も敏感に酸素に依存しかつその上をおかっている組織の干渉をほとんど受けなくて容易に接近し得るため、最初の実験は、そのまま完全な頭蓋骨と筋肉組織および皮膚を透視して猫の脳について行つた。

実験の準備として、ペントバルビタール (40 mg/kg) で動物を麻酔させ、気管切開を行い、管を差し込み、かつ大腿部に動脈および静脈カニューレを備えた。両側頭の約 2 sq. cm の領域に亘り、脱毛剤によつて毛を全部除去した。両側頭間が 4.86 cm ある頭を立体方式の保持器内に

固定し、光学ファイバの導光束を各側頭の皮膚にしつかりと圧接させた。1つの束が、光線としての近赤外放射線の適宜の波長を、モノクロメータから一方の側頭へ透過させ、他の束が頭の反対側から出る光を検波および測定用の光電増倍管へ導いた。側頭部の入口点における光学密度は比較的低くて、平方センチメートル当り約 2.10^{-3} であつたが、これは現在のところ人体への適用に対し無害レベルであるとされている。60ヘルツの周波数で、2つの 66 nm のスペクトル帯が交互に現われた。充分な光を受けて検波し測定した。前に言及し、かつ更に第5図、第6図および第7図に示すような電子回路を採用して、別々の信号を増幅かつ検波し、それらをDCに変換し減算してその差を脱み取つた。一方の波長帯は基準信号となり、他方の波長帯は測定信号となつた。基準波長には、815 nm 領域の $Hb-HbO_2$ のアイソベステイック・ポイントを選んだ。光電増倍管に供給している高圧源側の負のフィードバック回路が、光路内の

血液量の変化に対し基準信号を補正した。電圧の変化は血液量の変化を表わすので、それらの変化をこのパラメータの指標として記録した。更に、大腿部の動脈血圧の変化を測定するための装置も設けた。

上述の循環パラメータを測定したが、この実験の主目的は、テスト中の動物を麻痺させたのち、3分間人工呼吸を中断させることにより生ぜしめた一時的仮死状態のさい、チトクロム a_2 , a_3 および脳ヘモグロビンについての動的測定を得ることであつた。アナログ検波システムを用いて得た結果が、図面の第2図および第3図に示してある。

第2図を参照すると、最上段の線は、760-815 nm の波長差に対して記録された信号を示し、かつ部分的動脈(酸化)状態から、より静脈(脱酸)状態へのヘモグロビンの変化を示し、中央の線は、定常基準信号 (815 nm) のためのフィードバック安定を行つたのち光電増倍管へ供給している負電圧を示している。線の中のJ:

昇部はこの波長 ($Hb-HbO_2$) アイソベスティックポイント)における光学密度の減少を示し、血圧(下方の線)の降下を伴うように見える。脳血液量の測定値の減少は、循環が強化し始めるさいに生ずることは明らかである。

一時的仮死状態中の次に挿入した吸気内酸素欠乏期間内のチトクロム a , a_3 の減少が第3図に示してある。840-815 nm 差信号は強さが下降しているのが見られるが、これは酸化状態から還元状態(最上線)への動きを示す。人工呼吸の回復後、細胞酸素が酸化状態に戻つてこの状態の吸収特性が再び現われたことも認められた。第2図におけるように、中間および下位の線は、それぞれ血液量と血圧の変化の発生を示している。

実験Ⅱ

この実験においては、テスト患者について頭蓋内の血液量の変化を、生体内原位置不侵入、かつ非外傷性に連続的に測定した。平均より大きい頭部寸法(側頭部の径133 mm)を有する

健康な成人男子について機能テストとして、炭酸不足により脳循環を漸減させる随意過度呼吸を採用した。

実験を行うさいに、各側頭部に一束の導光光学ファイバをしつかりと取りつけて密着光源とした。1つの束(0.567 cdの領域を有する)が一方の側頭部に815 nm ($Hb-HbO_2$ アイソベスティックポイント)の波長の光を透過させたのに対し、他の束は、反対側の側頭部から出る光を光子計数管へ導いて測定した。側頭部への入出口点における光学濃度は、比較的低くて、平方センチメートル当たり約48 mWattであつた。検波感度を増大させるために、代替アナログ技術よりもむしろ光子計数装置を用いた。音読のため計数間に1秒の間隔を介在させて各10秒の逐次計数期を用いた。第1計数期の開始少し前に、過度呼吸を開始した。

計数期が進むにつれて、増大正味計数値(総計数値マイナス背景値)に反射した光学密度の顕著な減少が認められた。これは添付図面の第

1図に線図で示してある。実験の過程で、テスト患者の口頭コメントを書き止めたが、それらのコメントが光子計数管の記録と相互関連していることがわかつた。すなわち、第3計数期の当初に、めまいの感じが記録されており、第4期では更に強いめまいが、そして第5期では患者はめまいがあまりにひどくて続けられないことを示した。このようにして、この実験は、生きている患者の部分的脳虚血について、非侵入、連続的、非外傷性、生体内原位置測定成功を論証している。

実験Ⅲ

組織が、例えば組織に供給している血液内の酸素の欠乏により酸素欠乏症になつた場合、その出来事の前後の近赤外部スペクトルを比較すると、ヘモグロビンは、最大に脱酸した形に向い、かつチトクロム a , a_3 は還元されているはずである。第4A図には、顕微透視法により猫について行つたそのような実験の結果が示してある。正常に呼吸している麻酔をかけた動物と、

仮死による死後との間で測定した多数の波長における光学密度が点として示してある。常態にするために、その後740および780 nm ポイントを用いて、ヘモグロビン・スペクトロ形式の生体外測定を行い、これを破線として示した。これらのヘモグロビン・データの誘導例が第4B図および第4C図に示してある。第4A図の太線は、ヘモグロビン差違スペクトルから分岐するデータの方法を示す。チトクロム a , a_3 の還元によつて生じた約840 nmの最大差違が示してある。815±5 nmの場合、チトクロム a , a_3 還元の影響は最小であつて、この $Hb-HbO_2$ アイソベスティック・ポイントを、血液量変化に対するフィードバックのために用いる場合には無視し得ることがわかる。

血液流量

前に述べたように、任意の器官を流れる血液量もまた本発明の装置によつて測定できる。測定信号として815 nm フィードバック信号を、或いは二者択一的に、740-780 nm 間のよう

をヘモグロビンに対しより強い吸収力を有する範囲内の波長光線を送つて得た信号を用いることができる。1つの技術手段として、選ばれたテスト波長内の吸収特性を有する染料の丸薬の動脈注射を用いた。次いで、丸薬が光路を通過するのに要する時間を用いて、いわゆる走行時間技術により血液流量を測定した。より好ましい変形手順においては、テスト患者は少量の一酸化炭素の混合物を含む一呼吸の空気を吸込む。光路を通過する当初のしかも最高濃度のヘモグロビン—一酸化炭素化合物が血液内にあることによつて光学信号が影響を受ける時間的間隔は、 $Hb-CO$ 化合物が近赤外部範囲内では事実上光吸収特性を示さないという事実から生ずる光学密度の減少から明らかである。光学密度におけるこの一時的減少を用いて、ツァーラ(Zierler)の参考例に述べてあるとおり、強度と時間的間隔を記録することによつて血液流量を測定する。

本発明が認識し、かつこれまでの説明で完全に評価すべきことは、本発明による酸素充足

度の脳IR測定の成功は、付随する脳外組織の酸化代謝作用の速さとチトクロム含量が、脳組織のそれらと比較して非常に低いことによるという事実である。脳チトクロム a_1 , a_3 の濃度が高く、かつ人体脳を通る光学距離が長いことに比較して、皮膚および骨組織におけるチトクロム a_1 , a_3 の濃度が低く、かつ光学距離が短いので、頭蓋骨を横断して光を通過させて得られる全体のチトクロム a_1 , a_3 の信号は、主に(98%以上)脳組織から出る。総血液量の分布についてもその通りである。心筋におけるチトクロム a_1 , a_3 の濃度は遙かに高いにもかかわらず、胸郭の非心筋および心筋組織を通してのこの発明の透視法および反射率技術に含まれている相対的光学距離は同程度の大きさの率を示す。このようにして、一般に身体器官の代謝作用、細胞代謝作用、および特に細胞酸化代謝作用の測定に対し広範な適用が示唆されている。

これまでに論議して来た自然発生化合物に加えて、組織の代謝作用または生理学的機能によ

り、近赤外部付近で吸収作用に差違のあるヘモグロビンおよびチトクロム a_1 , a_3 およびその他の化合物は、前記のような機能の測定の対象として用いることができる。これら他の化合物は、自然発生的な化合物であるか、または食物摂取その他の投与により人為的にもたらされたものであるか、いまだにはつきりしない。1例として、局部pHによる示差光学特性を有する指示染料の使用が、この技術の有用なもう1つの適用とその延長であると予見される、というのは、 O_2 欠乏のさい、グルコースの乳酸への解体(解糖作用)が起きて、組織のpHに著しい移動をもたらすからである。

本発明はまた、脳、心臓、または他の器官の酸素充足度を連続的に測定し、かつ検討する必要がある場合の臨床状態において非常に有利に用いることができる。例えば、そのような情報は、非常に要注意の装置内の患者、特に米国特許3,704,706において前に認識しかつ論議したような早産児の処置のさい、外科手術の過程で

決定的に重要である。後者の状況においては、非常に重要な問題は早産児にどの程度の酸素を与えるべきかということである。あまり多過ぎると盲目になり、かつ永久的肺障害となる一方、少な過ぎると脳障害また致死となる。この発明が提供するような、酸素レベルの測定における改良はこれらの問題を大いに減少させることができる。

さて次に、例えば第5図におけるような透視法技術、または例えば第12図におけるような反射率技術を用いて、本発明の前記の方法を実施するために使用し得る回路構成および器具の使用についての説明に注意を向けることにする。

本発明の計測装置の部分は、光増倍管によつて検波された周期的にくり返えし発生する各種の波長の基準および測定光パルス間で検波された光学的強度の差異を測定するための装置を提供するものである。先行技術、例えば米特許3,804,535はこのような技術を説明しているが、使用する回路の説明は主として独特の配列

の基準波長および測定波長を設けるための計測装置の態様と、受信した基準信号レベルが測定できて被検中の器官の血液量の変化を補正できるフィードバック回路構成と、検波器へのフィードバック調整電圧または調整フィードバック電圧それ自体を、前記の血液量変化の測定標準として記録させ得る関連回路構成に関するものである。

内部酸化代謝作用(O_2 充足度)の連続的、非侵襲性、不侵入的、生体内原位置赤外部測定に適した計測器および装置並びに回路構成パラメータのブロック線図が第5図に示してある。図示の例は脳測定のための頭蓋透視法のためのものである。透視法技術に関して説明してあるが、透視法の説明の大部分は、後述の反射率技術でこの発明の採用に直接適用し得ることがわかるであろう。

近赤外部光源20が、光学ファイバ21を通して異なった波長の放射線を交互に放射し、検波システム22がその強度を測定する。適当なホ

ルダ23を採用して、入口点と出口点における最大透過率と最小損失とを確認して、不随意の変位に対し防護する。前記の「ホルダ」は、例えば、単に光源とレシーバを身体にテープ止めするだけでもよいし、或いは、光源およびレシーバを選定位置に固定する装置付きのイヤホン型構造に従つてもよい。

調時装置24が単色閃光の速度と順序を調整し、検波した光信号を復調させる。フィードバック調整システム25は、一波長(例えば、ヘモグロビン・アイソベステイック・ポイント)で検波した光信号を、検波感度の陰電気フィードバック調整(negative feed back adjustment)により一定に保持し、透視時間中に被検器官内の血液量の変化によつて生ぜしめられた透過率の変化を補正することができる。次いで、他の波長でその後の単色閃光が放射されている間検波感度を一定に保持する。次のサイクルにおいて、この方法をくり返す。このフィードバック信号は血液量の変化を安定させるばかりでなく、こ

れらの変化について情報を与えることもできる。受信した基準および測定信号と同時に、フィードバック電圧血液量指示信号もすべて出力調整回路構成26を通して導き、次いで、後述するように、適宜の記録または展示装置へ導く。検波器へのフィードバック調整電圧か、或いは調整フィードバック電圧自体を血液量変化の標準として記録することに再び注意しなければならない。

赤外部光源20は、適宜のフィルタまたはモノクロメータ、または発光ダイオード(LED's)またはダイオードレーザ(LaD's)または当該技術で周知のその他のレーザ装置のような多数の波長の特定光源により、白熱灯またはアーク灯から誘導されたせまいスペクトル帯(「単色光」)であつてよい。必要な出力供給源およびLEDまたはレーザ・パルス発生器は、もちろん、光源20の一部として含まれて、比較的低下出力レベルで、この発明に適しているような無害の光学強度のものであると理解されるべきで

ある。ここで注意すべき重要なことは、本発明が、本発明に適した光源の商業的利用性を認めておることであり、更にくしくは、本発明の特定の基準波長および測定波長である前記光源が、器官および細胞代謝作用を測定するために、比較的長い無害の光学強度で不侵入的に、比較的長い透視法または反射率光路で生体内の原位置で利用できることである。

第6図は、第5図の回路構成および計測装置の更にやや詳細なブロック線図を示す。第6図は第5図同様に、脳測定のための頭蓋透視用のアナログ回路構成システムを表すために適び、かつ被検患者の脳細胞の酸化代謝作用の状態に連続的に関連した生体内原位置不侵入の測定情報を提供することを意図して選んだものである。

本発明によつて選ばれた波長の各種の組合せが前に論議されている。第6図のシステムは、1例として、それぞれ840nmと760nmの2つの測定波長、すなわち「サンプル」波長(S-1, S-2で示す)と、815nmの単一の基準波長

(Rで示す)を利用することを意図している。ここで再び注意すべきことは、波長840nmに関する酸素チトクロム a_2 の臨界吸収特性と、760nmで表された臨界ヘモグロビン酸化特性についてであり、かつ815nmがアイソベステイック・ポイントを示すという事実である。このようにして、チトクロム a_2 の酸化還元、ヘモグロビン酸化の状態、および血液量がすべて測定可能なパラメータである。

第6図の実施例においては、この発明のもう1つの実験が、これまで示した波長以外の波長の組合せを示すことに注意する必要がある。したがって、多くの波長、例えば、740ないし890nm範囲に亘り10nm間隔で、せまい帯幅を与える計測装置が、この発明によつて採用され、この発明に適した他のグループの基準および測定波長を設定するよう意図してある。

第6図の説明を続ければ、好ましくは各々せまい(6nm)帯に限定された既述の760nm、815nm、および840nmの3つの波長を有す

る光源30が、光ファイバ31および適宜のホルダ32を通し透過して、入口点で比較的低い、無害な光学強度を示している。第5図と第6図を比較するに、第5図に全般的に示した検出システム22は、第6図で、在来構造の光電増倍管35、密接連結した予備増幅器36および入力増幅器37より構成され、第6図に示すように連結してある。このシステムはIR(Infrared)光線エネルギーを電気信号に変換する。

第5図の調時装置24は、第6図ではFETスイッチ40、調時パルス発生器41、および信号調整器42を含んでいて、これらの連結は第6図に示す通りとなっており、またそれらの機能により異つた波長の信号を分離し、かつ異つた波長表示を同期化するための装置と検出システムとが得られる。前記の回路構成部材は、構造および機能の両者に関し、そのようなものとして周知されている。同等装置を使用してもよい。例えば、FET(電界効果トランジスタ)

型スイッチ40を提案するが、任意の同等電子スイッチ装置も用いられる。斯くして3つの波長、すなわち、815nmの基準波長、840nmの測定またはサンプル波長、および760nmの測定またはサンプル波長が、比較的低い、無害レベルで周期的にくり返される光パルスとして表示され、検出され、次いで計測および測定目的のために透過され、かつ検出される。

第6図の説明を続ければ、第4図のフィードバック調整システム25が、第6図では高圧調整器50と、指示した関連連結部付きの高圧供給源51を含んでいる。血液量読取器用の更にくわしい回路線図が第7図に示してある。

一般に、フィードバックの回路構成は2つの機能を果たす。前記の回路構成は、測定のための被検組織内の血液量の変化によつてもたらされた光学密度の変化を補正し、かつ、これらの変化の直接尺度を与える記録可能な信号を出す。更にくわしくは、この高圧調整またはフィードバック回路構成は、基準信号が強くなつた

ら電圧を低下させ、反対に信号が弱まったら電圧を上げ、感度を強めて、光電増倍管またはその他の検出器に供給している電圧を調整するための信号を出す。分岐点J-1(第6図)における基準信号(Rの印が付いている)は、指示の通り高圧調整回路50に導かれて、信号Rの周期的表示がタイミングパルス発生器41により調整される。基準波長は、血液(ヘモグロビン)濃度に対してのみ敏感であつて、その酸化度に対しては敏感でないようにヘモグロビン・アイソベステイック・ポイントで選ばれるので、この操作方法は、透視界内の血液量の変化を補正し、加えて、第7図によりくわしく示す血液量回路70によつて記録される血液量の有用な測定値を提供する。

第6図の一般的な説明を完結するならば、第5図の出力調整回路構成26は、第6図では指定された差動増幅回路構成60、時定数回路構成61、および対数出力ゲイン増幅器回路構成62を含んでいる。当業者には第6図の線図

からわかる通り、出力調整回路構成は、差動増幅器60により、サンプル波長 S_1 および S_2 から基準信号(R)を減ずることにより差動信号を出し、時定数回路構成61を通して適宜に過し、かつ更に対数兼出力ゲイン増幅器62により、それをベール・ランバート法に基いてそれぞれ光学密度のユニット内にあるように、かつ帯形図表、メーソプロッタ、オシオグラフなどのような一般に用いられている記録システムに適合できるようそれを調整する。

第6図には完全には図示していないが、先行技術の光密度測定技術の知識を有する当業者ならば、2つの方法の何れでも、異った波長表示と検出システムを同期化するために採用できることを認めるであろう。レーザ、LED光、LED光または同様にパルスになり易いパルス源を採用した場合には、タイミングパルス発生器41を用いてこれらの装置のパルスを調整する。代つて、白熱またはアーク灯源を用いた場合には、チョッピング・ホイール、異種のフィルタまたはモ

ノクロメータに対する光の調整表示を用い、二次光源、およびチョッピング・ホイール内のスロットにより作動させられるフォトトランジスタ・アセンブリによりタイミングパルス発生器41を作動させる。何れのケースにおいてもタイミングパルス発生器41は、検出器出力を調整するFETスイッチ40を調整する。

前述したようなこの発明の概念的説明を与えられれば、当業者は直ちに、受信した基準信号Rのレベルを測定して対応する血液量を読み取るための各種形式のフィードバック回路構成を想定することができるであろう。前記の血液量脱取り回路構成が第7図に線図で示してあつて、第6図に示す血液量回路構成70と対応している。第7図では、分岐点J-2が高压供給装置51(第6図)の出力を分圧器80へ接続し、分圧器80は分岐点J-3で調整自在の時定数回路構成81へ接続し、かつそれぞれフィードバック・ループ85'、86'を有する一対の差動増幅器85、86へ抵抗82を介して接続してい

るが、フィードバック・ループ85'、86'には自在ゲイン88がある。それぞれコースゼロ90およびファインゼロ91の抵抗器回路網は第7図に示すように付加的な操作調整ができる。出力95は、血液量の変化を、その変化がフィードバック電圧の変化に反射されたときに器管へ反射させるように設計された所望の信号を出す。ここで再び言及しておきたいことは、検出器に対するフィードバック調整電圧か、または調整フィードバック電圧自体を、前記の血液量の変化の測定として記録できることである。

本発明の他の用途への融通性およびデジタル、光子計測および差動回路構成が第8図に示してある。第8図の計測装置の構成法は出力供給装置および同類物などのような一般構成部材を示すものではなくて、解決すべき問題は、動作人工物を作り、かつ鼓動間隔の変化、すなわち周期の変動をおこしている鼓動心臓内の酸化代謝および O_2 充足信号の測定である。基本的操作方法は、心臓サイクルに調時した最小限の3

波長、すなわち1測定波長、および測定波長を跨越している2基準波長を利用するストロボ操作を行うことである。

光源としてはレーザダイオード(LED')が好ましい、というのは帯幅がせまく、サイズが小さく、強度が充分に高いが無害であり、電圧が低く、効率がよく、かつ変調が速いからである。代りに、帯幅が広い以外は、LED'の利点を備えている発光ダイオード(LED')を採用してもよい。白熱灯またはアーク灯はあまり好ましくない、というのは、効率が劣り、サイズが大きく、波長選択手段が必要であり、かつ高電圧を要するからである。

第8図に示すように、図示した3つの波長システムに対し、光学ファイバ束を無作為に2つの束に分ける。一対の光電増倍管が示してあるが、ハウジングの窓を患者の背中に直接圧接させて単一の光電増倍管を使用する配置を企図したものである。この後者の場合、光源は交互に用いるが、これは相次ぐパルス間で心臓があま

り動かないように高頻度のスイッチ操作で可能である。

第8図に更にくわしく参照すると、光源100が発生させた3種類の波長の放射線を3つの光学ファイバ101を通して胸郭内へ透過させる。太い一束の光学ファイバ束102が透過した放射線を胸郭の他側で受けて、より細い束102'および102"に分岐させる。もちろん他の光学ファイバ束装置も、いま説明している透過および検出機能を実施するために採用してかまわない。適宜の保持機構105が、それぞれ透過および受容光学面を、図示の通り患者へ固着させている。後述する時間変換器兼トリガ回路構成146により位相変調回路構成103を操作する。

第8図の計測装置の多くは既にこれまでの説明で理解されたであろう。しかしながら、第8図を説明するについて、心臓のサイクルの過程でその物理的特性が根本的に変化する器官、すなわち心臓についての同様な細胞代謝作用生体内原位置不侵入連続測定に比べて、比較的安定

サイズの脳について細胞代謝作用生体内原位置不侵入連続的測定を行うためにこの発明を適用することに含まれる基本的な差別について認識すべきである。それにもかかわらず、第8図からわかるように、この発明は両方の形の状況に適用できて、従来決して利用できなかった不侵入生体内原位置器官および細胞代謝作用の測定を可能にする。

第8図の説明を続けると、光検出器システムは2つの光学干渉フィルタ110、111を含んでおり、その1つは測定波長だけしか通さないように設計しており、また他の1つは2つの基準波長を通すように設計してある。前記システムはまた一対の光電増倍管115、116、前置増幅器117、118、増幅器119、120、波高識別器125、126および差動光子計測器130を含んでおり、これらすべての構成要素は周知のものであつて、第8図に示す回路構成装置におけるそれらのそれぞれの機能は理解されるであろう。しかしながら、心臓のサイクルと整合させて光子計測器130を調時させ、

かつこのシステムのストロボ式操作を行うための装置は、この発明に独特のものであると信じられており、以下それを更にくわしく説明する。

胸、脚、または胸郭の内どれでも最も有益かつ好都合のもので、患者に密接させておくべき適宜の前置増幅器142と、患者から一層離れておいてよい増幅器143により増幅させてあるものについて、2つの標準電極140、141により心電図(ECG)を採取する。ECG識別器145によりECGの適宜の特性を選び、指示した時間変換器兼トリガ回路構成146を介し後続の回路構成をトリガする。前記の選ばれた特性は、ピーク高さ、上昇率などのような容易かつ独自に区別できる波長特性であり得る。従つて、時間変換器兼トリガ回路146の一部を形成する「心臓時間変換器への実質時間」は、順次のトリガ発生件数間の時間間隔を計測し、この時期を標準数のユニット、例えば100にデジタル状に分割する。機械的発生事、従つて心臓の運動は、鼓動周波数がどのようであろうと、心臓

サイクル内で殆んど処理されるものであり、各種の機械的発生事は、サイクル内で一定の周期で発生するという観察上の利点がある。換言すれば、それらはECGに時間拘束されていて、現実時間には拘束されていない。

心臓についての時間情報は2つの方法の1つで用いられる。心臓サイクル全体についての光学情報が必要な場合には、差動光子計測は暫定的デジタル・メモリ、すなわちバッファ150内に貯蔵され、時間変換器兼トリガ回路構成146の変換器部分によりその鼓動に対し計測された固定した100の時間間隔内に読み取られる。もう1つの操作方法においては、固体(solid state)光源を短期間だけ作動させて、前の鼓動の心臓時間内にプログラムされた1鼓動内の最も示差的な時期とほぼ一致させる。その後、前述したように、正確な時間間隔を選んでバッファ150から読み取る。その特定の鼓動の心臓時間に関して調和させたバッファ操作の重要な利点は、期外収縮の惹起によつて不完全なサイ

クルから誘導された情報を拒否する能力である。情報の記録および表示は、チャート・レコーダ、ライン・プリンタによるか、或いは紙テープ・パンチ上になど、いろいろな方法で行うことができる。時間の要因としての連続測定は、任意の機械的位置、例えば、完全弛緩および完全収縮位置に対して行うことができる。更に、完全サイクルについての情報は、騒音比に対する信号で陰極線管(CRT) 161に表示され、またはログ・コンバータ 155を通過してエー・プロッタ 162で読取られる信号を改善するために、平均の過渡電流 160に対しコンピュータによるなどして貯蔵し、かつ操作することができる。

二重光度計を利用する図示のシステムは、かなり時間融通性があるが、本発明は、背中に直接圧接させるハウジング窓付きの単一の光電子増倍管の採用を企図している。この適用においては、心臓がひどく動かないように高周波でスイッチ操作ができる光源を用いるための装置を設ける。

の回路装置もわかることであろう。

断層撮影法

細胞代謝作用における梗塞、搏動、血量減少、および虚血またはその他の病理学的変化の局在に対しては、軸性断層撮影法の周知の技術が適用される。第10図は、対に組合わせた光源およびセンサーをどのように位置させて、いろいろな平面に、異つた角度などで光路を設立するかを線図で示している。すなわち、この発明による器官の多方向透視法を用いることにより、2次元および3次元座標における適宜の波長強度差の計算が、疾患領域の位置、大きさ、および形を表わすであろう。第11図は、一般的回路構成装置を線図で示す。

エックス線写真技術に関し断層撮影手法が適用されて来たが、ごく最近ではエックス線走査技術が採用されている。後者の技術では、患者の頭を光源から検出器へのエックス線の干渉性光束によつて照射する。両者共に患者の頭の周りを段階的に回転し、照射の強度が各セットの座標

また更に理解すべきことは、人体上に光源とセンサーを正確に配置するということは、人体のどの器官または部分がその瞬間に関心となっているかにかかわるということである。斯くして、第9A図、第9B図、および第9C図に示すように、Lで示す光源、およびSで示す受光器は頭上のいろいろな位置にあつてよく、頭を直立させているか、またはベッドに寝ている場合とか、或いは平伏して検査されている患者の場合には、患者の向き、光源および受光器は、第9D図に示すようになつてよい。

回路の説明全体を通して、出力供給源などのような各種の標準部材全部を示す試みは全くしなかつた。本来、図示の回路構成の主要部材のすべてが周知のものであつて、それらの個々の構造および機能も周知である。更に、第5図をいし第8図に示す広範な器械構造概念を与えられれば、当業者ならば直ちに図示の部材のすべての組織および機能を認識し、かつ本書に説明した発明を実施するために採用し得る他の周知

のために記録される。強度についての情報を記録し、小さな専用コンピュータによつて2次元平面に対し分析する。1平面における完全な走査には15ないし20分を要する。病巣部位を3次元に展開し記述するためには、追加平面毎に同等の露出時間を必要とする。少々厄介なことは、この延長時間中患者が自分の頭を動かさないようにしている緊張である。

この発明による断層撮影技術を実行するには、700-1300nmの近赤外部領域内で、1例として連続波レーザ・ダイオードのような光の平面を出す光源100を、第10図で示すように、人体の頭の反対側、胸郭またはその他の領域上の検出システム101内に位置する多数の検出器に対する簡単な連続多方向的透視法に対して用いる。感光に反応して光源L-1-L-6を連続的に励磁するために、リング計測器または同類物のような連続的調時装置105を用いる。米国特許3,910,701が、6つの発光ダイオードを連続的に励磁するための1システムを示している。適

宜の調整回路110が出力を受けて、既成の断層造影技術によつて説明しかつ示した通り、座標計測回路構成を介して前記出力をディスプレイ111またはプリントアウト112へ通す。第10図に見られるように、透視すべき人体部分のまわりに、完全なセットの検出器と、限られた数の測定および基準源(例えば6つ)を適用することにより、少くとも10倍およびおそらくそれ以上露出時間を減らすことができる。その上、不侵入生体内原位でおよび非外傷性に情報が得られる。前記の情報は、細胞酸化代謝作用における変化(例えば腫瘍)が供与酸素不足または血流の減損またはその他の状態の領域を直接示すであろう。最後に、ここで採用した出力レベルおよび光学密度における近赤外部照射は、エックス線照射の場合におけるように累積する有害な影響がない。

これまでの説明からわかるように、この発明のスペクトル光度測定法は、透視法または反射率技術における既述の発見およびこの発明の測

定可能性を利用するために広く適している。さて、反射率技術に適用したこの発明のより明らかな特性を指摘することに説明を向けることにする。この点に関し、第12図をいし第17A図とその関連説明を、人間生体または動物見本の脳内の局所的代謝作用の測定、すなわち、生体内無害不侵入連続的、かつ迅速な測定を行うため反射率技術を用いるこの発明の適用に向けることとする。

第12図、第14図、および第15図に縦図で示すように、2つの離間した位置を選び、その1つを光の入口点220とし、他の1つを光の出口点221と指示する、充分なサイズ(約1cm)の裸体または無毛の皮膚領域があれば入口または出口用域として準備なしに有利に使用できる。第13図について後で説明するように、光の入口点220と、光の出口点221との間の間隔は、この発明の目的にとつて重大であり、特にこの発明を人間生体の脳内の局所的代謝作用測定のために既述の方法で利用することに關して然り

である。

適宜の光源222は、700-1300nmスペクトル範囲の近赤外領域内の光を出す。内側の中央小束アセンブリ227を包囲する外側の環状ファイバアセンブリ226を有するファイバ光束アセンブリ225を通して、光源222からの光を光の入口位置220へ送る。身体の基部に近いアセンブリ225の端部は光の入口位置220に對ししつかり圧接させ、適当な頭帯230または他の適当な取付装置で固着させてあるので、入口点で光の漏洩による損失が最小限になるようになっている。外側環状ファイバ光束226と中心ファイバ光束227の断面的同心装置が第15図に断面図で示してある。外側束226は、指定スペクトル範囲内の赤外線光を光の入口点220に送つて、皮膚および骨層の両者へ、更には第14図に略図で示す灰白質および白質へ侵入できる光子を出す装置をもたらしものであると認められよう。光入口アセンブリ225の下方、または前記入口点の数ミリメートルの範囲内の組織から上方へ

直接反射するそれらの光子を、内側光束227を通して適宜の基準検出器235へ送る一方、他の光子を、皮膚および骨層を通し、かつそれにより反射散乱させ、灰白質を通し、かつそれにより白質へ更に白質から反射散乱させて連続散乱の前記光子を光出口221へ到達させ、そこでそれらの光子をもう1つの単一ファイバ光束240により取り上げて、測定検出器241へ送り、基準検出器235と測定検出器241の出力を適当な処理回路構成245へ導いて、後述するように、灰白質内の酸素不足を示す信号を変換させる。

光源、基準検出器、測定検出および処理回路構成の型式に關しては、既に第1図をいし第11図について充分に説明して来たので、第12図および第14図に關連した回路構成はここではこれ以上くわしく説明しようとしなない、というのは、それは既述の情報から当業者には容易に明らかである筈だからである。

この発明にとつて特に重要なことは、光の入口点と出口点220、221の間の間隔が、ファイ

パ光束240により取り上げられて測定検出器241へ送られる光子源に関し重要な関係を有しているという発見についての認識である。例えば、光の入口点と出口点220, 221間の距離が、約4.25センチメートル以下の場合には、出口点221に到達する光は、皮膚および骨内に散乱し、かつ皮膚および骨によつて散乱させられた光子から主としてできている光から成つていているということがわかるであろう。対照的に、光の入口点と出口点220, 221の間の距離が、約425センチメートルより大きい場合には、ファイバ光束アセンブリ240に到達する光子は、脳の灰白質内に散乱し、かつ前記灰白質によつて散乱させられた光から主として成つていていることが第13図に関してわかるであろう。斯くして、直接上方へ反射し散乱した光を受けるために内側束227を用いることにより、皮膚および骨から反射した光子は、第13図および第14図に示すように優勢を示すので、処理回路構成245で検出器241を測定する基準として前記光子を用

いて、灰白質内の酸素充足度を示すのに十分に正確である信号を得ることができる。更に、皮膚および骨によつて散乱させられて反射し、かつ基準検出器235により検出された光子を示す光子は、光源222の光出力のばらつきに対する信号安定のためと、重要なことだが、皮膚血液量の変化の補正のために使用できる。

本発明の1実施例においては、5脚付きのファイバ束の4脚を、ファイバ束226として採用し、レーザ・ダイオードから成る光源222から4つの波長の光を、光の入口点220へもたらしめた。同じファイバ光学アセンブリ225においては、第5番目のファイバ束脚を採用して、光源222からのレーザ光の入口点220に直接隣接した領域内の皮膚および骨反射を取り上げた。同じ実施例が、皮膚および骨に帰因する血液量の変化を補正するための適宜の演算回路構成を含んでいた。基準検出器235および測定検出器241で採用したセンサーは、処理回路構成245内の差動回路装置と密接に調和させ、かつ関連

させた。斯くして、1センサーは、入口点220から数センチメートル離れた出口点221で頭から出る光を測定するために採用した。第2センサー235は、入口点220の下方で反射した光を感知し、灰白質内の酸素不足を示して、皮膚および骨の血液量の変化に対し補正した有用な信号を備えた適宜の処理回路構成245を利用するために採用した。更に、光源222からの光は、代謝作用および回路構成パラメータが、各測定サイクルの期間内で本質的に一定であるように処理されるよう十分に短い基準および測定サイクルを出すべく、十分に敏感な速度の測定およびコントラベステイック基準波長で交互に表示した。

この発明を利用した現実の実験からのデータは、第16図、第17図および第17A図について示してあるが、第17A図は第17図の続きである。これらの図の説明は、第1図ないし第11図に背景として既に述べた説明を用いて容易に理解されるであろう。特に、第16図は、前に

説明した実験におけるように、過度呼吸がこの発明で期待した血液量減少およびチトクロム $a_{1,2}$ の CuL 原子の還元をもたらしただけを示している。更に、第17図および第17A図に示すように、95% O_2 プラス 5% CO_2 での換気は、チトクロム $a_{1,2}$ の酸化を増大させるが血液量への影響は僅く小さい。この後者の観察はまだ完全には理解されていないが、5% CO_2 それ自体は血液量にそれ以上の著しい増加をもたらしないうことに注意すべきである。酸素過多と炭酸過剰の対立影響は互いに相殺するのではないかと思われる。

要約すれば、生体器官の細胞代謝作用を測定し、更に詳しくは、細胞酸化代謝作用の生体内原位量不侵入かつ連続的測定を、従来達成し得なかつた方法で行い、患者の健康にとつて非常に有益な情報をもたらしするための根本的に新しい手がかりと信じられていることが開示されたのである。当業者はまた、レコーダ、オシログラフ、テープ、プリンタ、または同類物などに

る関心情報用に役立つ表示形式のよさも認めるであろう。

この明細書において、関心「情報」であるとして用いている「器官代謝作用」、「細胞代謝作用」、「細胞酸化代謝作用」、「代謝活動」および同類語は、前記器官に用いられるためエネルギーの利用を可能にするすべての物理的および化学的プロセスの全部を意味する。必要とする代謝産物を細胞反応側へ移す血液循環プロセスは、前記用語並びに器官の細胞内の代謝反応の中に含まれるものと考えている。1測定波長で細胞活動、例えば、前記波長の透過特性、および異なった特性の少なくとも他の1つの基準波長による同じ活動に関してチトクロム a 、 a_3 を測定し、かつ前記活動の基準としての差異または比率としてのそれぞれの透過波長を比較する広範な概念は、今後まだ予測し得ない多くの適用を示唆するであろうと信じられている。

本発明の適用が特に価値があるのは、危険を伴う外科用のレーザー装置および同類装置と異つ

て、本発明の装置は、熱的、光化学的または損傷組織反応を生ぜしめると知られている危険な光度以下で作用することである。近赤外範囲に対する許容レーザー安全基準（アメリカン・ナショナル・スタンダード 1361-1976）は、10秒以上長い多パルス露出期間に対し、レーザー・ビームに対する皮膚露出のための最大露出許容値（MPE）として、平均出力平方センチメートル当たり100ミリワットを許容している。比較として、現在行われた実験は、平方センチメートル当たり28ミリワット倍以上の平均出力を採用しなかつた。すなわち、MPEより約35倍低い平均出力である。実質的により低い強度で実験が成功裡に行われた。

最後に、説明した断層撮影技術はそれ自体、情報の分散化に対し多くの新通要を示唆しているが、それは、そのような情報に対する要請が非常に広まっているからであることに注意すべきである。図解では複数セットの光源を示しているが、単一セットの測定および波長も採用す

ることもでき、かつ種々の光路または関連器官に連続的かつ物理的に指向させた波長が、上記のエッキス線走査の方法で、光源および検出器を身体に関し移動させることにより走査できることも理解すべきである。

4. 図面の簡単な説明

第1図は呼吸システムの過剰呼吸の結果進行性の脳虚血を生じた期間中、この発明にしたがつて人体脳の生体内を通る815nmの波長の光学密度の変化を時間軸に対しプロットしたグラフ表示、第2図は猫に麻酔を施したのち3分間人工呼吸の中断によりもたらされた一時的の気絶中に、猫の頭の脳のヘモグロビンの放射線吸収特性の変化によつてもたらされたヘモグロビン、血液量および血圧の変化を示す図、第3図は酸化から還元状態へのチトクロム色素内の変化、血液量の変化、および第2図の上記説明に示す猫の検体についての同じ実験の過程における脳チトクロム a 、 a_3 の放射線吸収特性の変化によりもたらされた血圧の変化を示す図、第4A図

は顕微透視法により猫について行つた多数の波長における光学密度の変化の見取図を示し、ダッシュ線はヘモグロビン・スペクトルを、また実線はヘモグロビン差スペクトルから分岐したデータの傾向線を示す図、第4B図は酸化ヘモグロビン (HbO_2) および脱酸ヘモグロビン (Hb) の絶対吸収スペクトルを示す図、第4C図は、第4A図に示す酸素正常 (Normoxia) から酸素欠乏 (Anoxia) への実験における場合であつたように、血液が HbO_2 から Hb へ変化する場合に観察されたスペクトル差を示し、この発明による血液量変化並びに酸化変化を決定するコントラベステイック・ペアを示す図、第5図はアナログ回路構成を用いてこの発明の測定技術を実行するさいに採用した計測装置のシステムの総体的ブロック図、第6図はこの発明の測定技術を実行するための計測装置システムの更に詳細なブロック図、第7図は、器官への血液流量の変化の情報を出すのに用いられるフィードバック回路構成の部分の詳細な

回路図、第8図は、生体内の鼓動器官、すなわち原位位の心臓についてこの発明の測定技術を実施し、かつ前記鼓動を補正し、かつ計測回路構成を用いるための計測装置のシステムの詳細なブロック図、第9A図、第9B図および第9C図は、頭上への光源(L)およびセンサー(S)の交互位置づけを示し、第9D図は横臥体への光源およびセンサーの位置づけを示す図、第10図は断層撮影法の技術へのこの発明の適用を示す図、第11図はこの発明による軸方向断層撮影システムの略図、第12図は生体人間患者の頭を示し、反射率技術を適用したこの発明の一般的方法を示すべく企図した図、第13図は第12図の反射率技術を用いた場合の、信号電圧への光の入口および出口間の距離の関係の見取図、第14図は反射率技術を用いて人間または動物の原位位の頭へ適用したこの発明の総体的方法を示す線図、第15図は、結合した光源および基準検出器束の第14図における15-15線による横断面図、第16図は、第14図の反射率

技術を用いた実験に基く1分間の過剰呼吸中の頸蓋内の血液量のチトクロム a 、 a_3 の C^{4L} の還元および減少を示し、図示のチトクロム反応がかなり典型的なものであるように思われる一方、血液量線の帰戻は一層ばらつきがあるが、しかし図示よりもよく速くベースラインに戻ることを示す図、第17図は第14図の反射率技術を用いたもう1つの実験を示して、5% CO_2 プラス95% O_2 を90秒間呼吸することによってもたらされた炭素過剰プラス酸素過多の結果を示す図である。ここで注意すべきことは、図示のように、ベースラインからの長期間増大は、上記の最初の状況を挿入の後で記録されることがしばしばあることである。ガス混合物に対する第2の、およびその後の露出の結果はこの新しいベースラインに重合する傾向がある。第17A図は第17図の連続を示す図である。

なお、図において、20…近赤外光源、30…光源、35…光電増倍検出管、50…高圧調整回路、70…血液量回路、60…差動増幅回

路構成、61…時定数回路構成、62…対数兼出力ゲイン増幅器回路構成、81…時定数回路構成、100…光源、103…位相変調回路構成、146…時間変換兼トリガ回路構成、220…光の入口点、221…光の出口点、235…基準検出器、241…測定検出器、245…処理回路構成を示す。

特許出願人

デューク ユニヴァーシティー
インコーポレイテッド

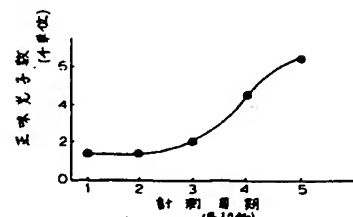


FIG. 1

特許出願大代理人

山田恒

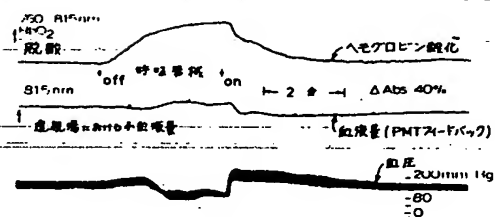
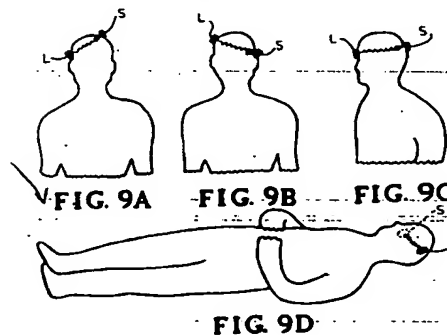
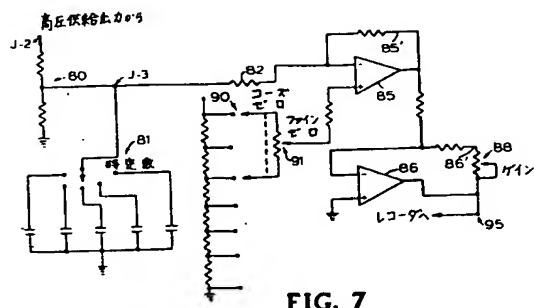
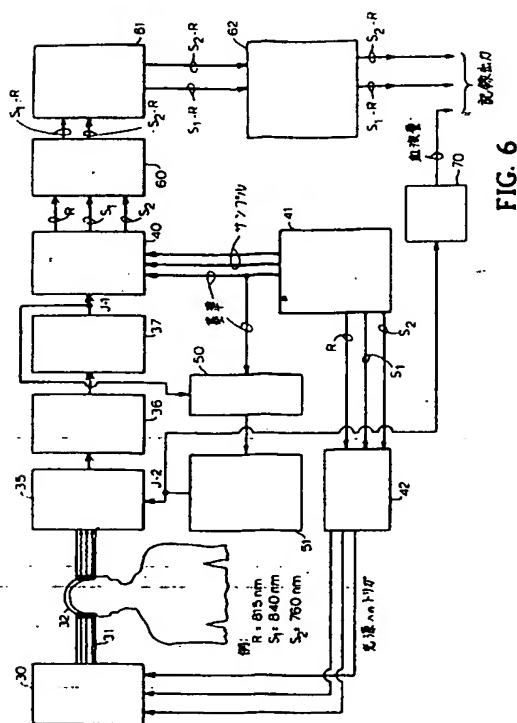
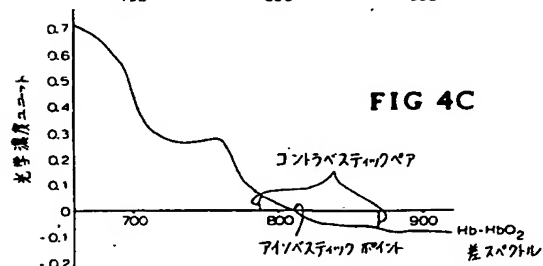
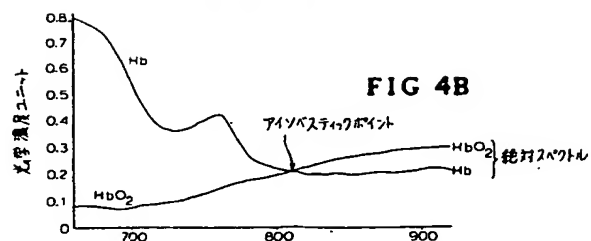
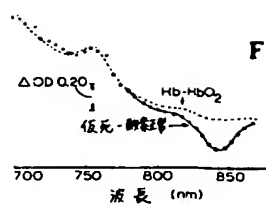
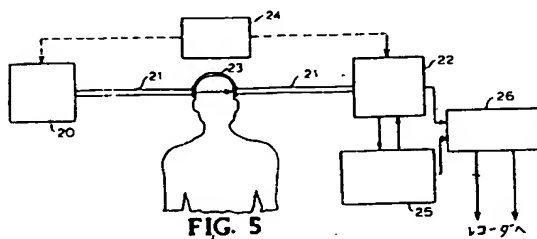
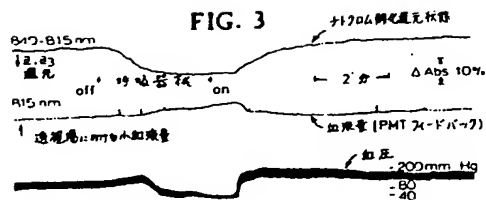


FIG. 2



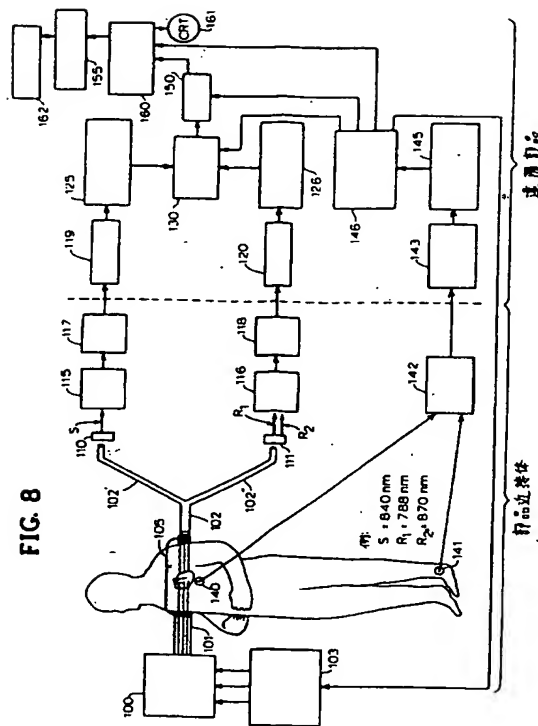


FIG. 8

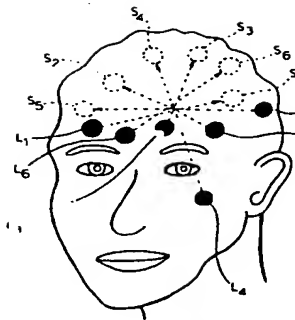


FIG. 10

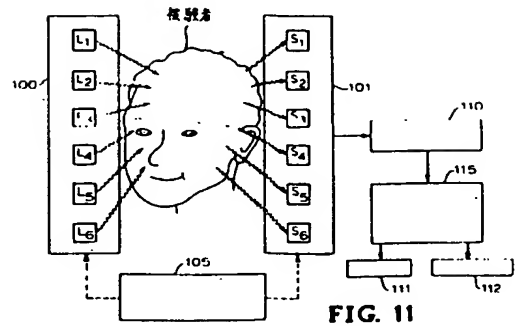


FIG. 11

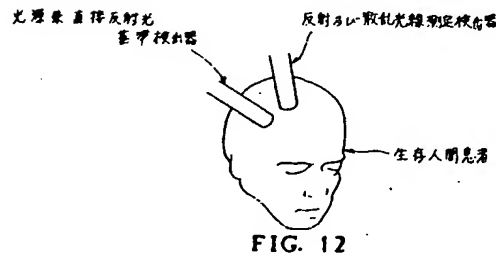


FIG. 12

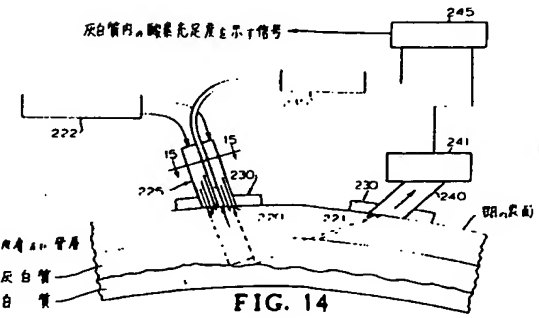


FIG. 14

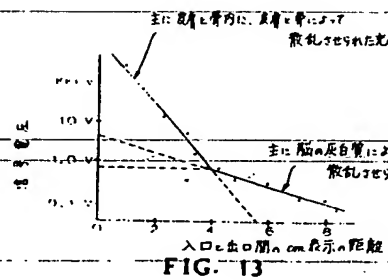


FIG. 13

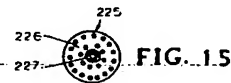


FIG. 15

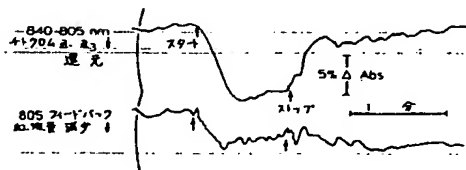


FIG. 16

特開明57-115232(24)

手続補正書(方式)

昭和55年1月9日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第93777号

2. 発明の名称

体内器官における代謝作用を測定するための装置

3. 補正をする者

特許出願人

住所 アメリカ合衆国 27706 ノースカロライナ州
ダーハム(番地なし)

名称 デューク ユニヴァーシティー インコーポレイテッド

代表者 ステファーン キヤナダ ハーウオード

4. 代理人

東京都千代田区内神田三丁目5番3号 矢萩第二ビル
(6223) 弁理士 山田 恒 光

5. 補正命令の日付

昭和55年10月3日

(発送日55・10・28)

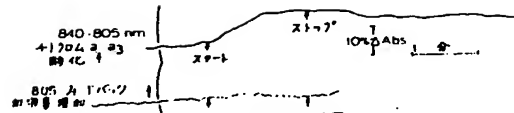


FIG. 17

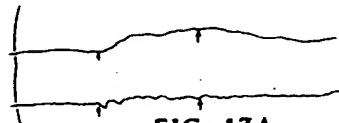


FIG. 17A

(1) 第66頁第11行における

「第10図で示すように」

を

「第10図及び第11図で示すように」

と補正する。

(2) 第68頁第5行における

「人間生体」

を

「人間生体00」

と補正する。

(3) 第76頁第20行における

「測定および波長」

を

「測定および基準波長」

と補正する。

以上

手続補正書

昭和55年11月20日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第93777号

2. 発明の名称

体内器官における代謝作用を測定するための装置

3. 補正をする者

特許出願人

アメリカ合衆国 27706 ノースカロライナ州
ダーハム(番地なし)

デューク ユニヴァーシティー インコーポレイテッド

代表者 ステファーン キヤナダ ハーウオード

4. 代理人

東京都千代田区内神田三丁目5番3号 矢萩第二ビル
(6223) 弁理士 山田 恒 光

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

発明の詳細な説明の欄の補正

6. 補正の対象

図 面

7. 補正の内容

第11図及び第12図を別紙の通り補正する。

8. 添付書類の目録

図 面

1 通

